

MicroPatent® Worldwide PatSearch: Record 1 of 1

[no drawing available]

Family Lookup

JP05124965

NASAL AND BRONCHIAL DISEASE-THERAPEUTIC AGENT FOR LOCAL APPLICATION
L T T KENKYUSHO:KK

Inventor(s): ;IGARASHI TOSHISATO ;MIZUSHIMA YUTAKA ;YASUDA ARATA ;MORISAWA YOSHITOMI ;HOSHINO JIRO

Application No. 03350572 , Filed 19911106 , Published 19930521

Abstract:

PURPOSE: To provide the subject therapeutic agent containing lipid microspheres with a dexamethasone derivative as an active ingredient, having excellent durability and useful for bronchial asthma, allergic rhinitis. etc.

CONSTITUTION: The objective therapeutic agent contains lipid microspheres containing a dexamethasone derivative such as dexamethasone 21-laurate as an active ingredient. The therapeutic agent is inhaled preferably in a dose of 0.0001-1.0mg (converted into the dexamethasone) for each inhalation and preferably inhaled once to several times a day.

COPYRIGHT: (C)1993, JPO&Japio

Int'l Class: A61K03157 A61K00950 A61K00972 A61K03157 A61K03157 A61K03157

MicroPatent Reference Number: 001648225

COPYRIGHT: (C) JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-124965

(43) 公開日 平成5年(1993)5月21日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/57	A B F	7252-4C		
9/50	N	7329-4C		
9/72		7329-4C		
31/57	A B E			
	A B M			

審査請求 未請求 請求項の数1(全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-350572

(22) 出願日 平成3年(1991)11月6日

(71) 出願人 391043055

株式会社エルティーティー研究所
神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1

(72) 発明者 五十嵐 理慧

神奈川県川崎市多摩区南生田三丁目3番12号

(72) 発明者 水島 裕

東京都世田谷区梅丘一丁目1番11号

(72) 発明者 安田 新

神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地
旭硝子株式会社中央研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 局所用鼻・気管支疾患治療剤

(57) 【要約】

【目的】 局所用鼻・気管支疾患治療剤を提供する。

【構成】 デキサメタゾン誘導体を含むリピッドマイクロ
スフェアを有効成分として含む局所用鼻・気管支疾患
治療剤に関する。

【効果】 気管支喘息、アレルギー性鼻炎などの鼻・気管
支の疾患の治療に有効である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】デキサメタゾン誘導体を含むリビッドマイクロスフェアを有効成分として含む局所用鼻・気管支疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、局所用鼻・気管支疾患治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】鼻・気管支の疾患例えば鼻・気管支喘息などには、その治療に、全身の治療よりむしろ局所治療が良いとされている。

【0003】鼻・気管支の疾患例えば気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、びまん性間質性肺炎（肺線維症、放射線肺臓炎を含む）、侵襲後肺水腫、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）の治療に、副腎皮質ホルモン剤の範囲に含まれるデキサメタゾンの水溶性誘導体である酢酸デキサメタゾン、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム及びリン酸デキサメタゾンナトリウムが、例えばネブライザーの形で用いられてきている。

【0004】本発明者は、デキサメタゾン誘導体を、これら従来のものよりさらに有効に用いることを目指し、研究を行った。

【0005】

【発明の概要】本発明は、デキサメタゾン誘導体を含むリビッドマイクロスフェアを有効成分として含む局所用鼻・気管支疾患治療剤に関する。

【0005】本発明の有効成分であるリビッドマイクロスフェアに含まれるデキサメタゾン誘導体は、鼻・気管支の疾患の治療に有効であって、リビッドマイクロスフェア化できるものである。例えば、その例としてデキサメタゾン 21-ラウレート、デキサメタゾン 21-トリデシレート及びデキサメタゾン 21-パルミテートが挙げられる。

【0006】本発明では、上記のデキサメタゾン誘導体をリビッドマイクロスフェアとする。リビッドマイクロスフェアとするためには、リビッドマイクロスフェアを得るために従来から行われている方法に従って行うことができる。例えば、適当量の精製卵黄レシチン、精製大豆油及び薬剤をホモジナイザーにより加温下処理し、次に精製水及びグリセリンを適量加え、加温下ホモジナイザーにより処理し、得られた生成物をさらにホモジナイザーにかけて目的物を得る。

【0007】得られたリビッドマイクロスフェアを、常法に従って鼻腔・気管支に直接適用できるようにする。そのためには、種々の方法があるが、例えば適当な助剤を加えて、又は加えることなく吸入液の形状にする。そして、ネブライザーなどにより鼻腔・気管支に適用する。さらに、吸入エアゾルの形にして適用するもの

好ましい。

【0008】本発明の薬剤の投与には、1回の吸入量としてデキサメタゾンに換算して0.0001-1.0mgを投与するようにし、その量は、患者の症状などに応じて増減する。又、その投与の回数は、1日1-数回であって、これまた患者の症状などに応じて決められる。

【0009】本発明の薬剤は、鼻・気管支の疾患例えば気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、びまん性間質性肺炎（肺線維症、放射線肺臓炎を含む）、侵襲後肺水腫、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）など、特に気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）に有効である。

【0010】本発明の薬剤は、前記の投与量の範囲内において毒性は認められない。

【0011】本発明の薬剤は、リビッドマイクロスフェア化しないデキサメタゾン誘導体に比較して、以下の実施例に示すように、その効果は著しい。特に、吸入後24時間経過しても、効果が持続することは、本発明の優れた利点である

【0012】

【実施例】次に、実施例を示す。

【0013】実施例 1

デキサメタゾン21-ラウレート1mg、精製卵黄レシチン1.2g、精製大豆油10gを、ホモジナイザーで15000rpm、90℃で5分間予備乳化した。次に、グリセリン2.5g及び注射用蒸留水90mlを加えて、総量を100mlとし、さらに20000rpm、90℃で20分間乳化した。次いで、French Pressure Cell Pressを用いて、約700kg/cm²（10000psi）で5回処理し、目的物を得た。

【0014】実施例 2

本発明の薬剤の効果を見るために、モルモットを使用し、呼吸抵抗を測定した。

【0015】モルモットは、Hartley系雌性モルモット（体重300-380g）を使用した。被験物質としては、デキサメタゾン 21-ラウレート（デキサメタゾンとして1mg/ml）をリビッドマイクロスフェア化したもの及びリン酸デキサメタゾンナトリウムを用いた。

【0016】被験物質は、生理食塩水により1ml当り0.001及び0.01mgの量になるように希釈し、プロモエイドネブライザー（De-Vilbiss）により5分間吸入させた。対照群には、生理食塩水を5分間吸入させた。吸入24時間後、生理食塩水で40倍に希釈したForssman抗血清（Organon Teknika N. V. -Cappel Products）を1ml/kgの量で耳静脈内に投与した。

【0017】呼吸抵抗の測定には、Meadの変法により、無麻酔、自発呼吸下の強制オッシレーション法に従

3

って、モルモット呼吸抵抗測定装置を用いて、30分間行った。簡単に説明すると、まずチェンバー・ボックス内にモルモットを入れ、頭部だけを外に出して、ボックス内を密閉し、20ヘルツのサイン波を増幅器及びスピーカーによりモルモットの体表面に与えた。このとき生ずる気流速度(ΔV)は、モルモットの頭部に取り付けた円錐型ゴムマスクの先端400メッシュスクリーンを通過して生ずる圧差を、ポリグラフ上に記録することにより求めた。又、同時に求めたボックス内圧と口腔内圧との圧差(ΔP)と ΔV との比($\Delta P/\Delta V$)から呼吸抵抗値(Rrs)を算出した。

【0015】図1では、baseのコントロール状態における呼吸抵抗値を0%として、経時的な Rrs の% change値で示した。又、薬物投与による呼吸抵抗の抑制率は、コントロール群及び薬物投与群における呼吸抵抗の最大値から算出した。図1から分かるように、従来使用されているデキサメタゾン誘導体に比べて、本発明の薬剤は、遥かに優れた効果を挙げることができることが分かる。

【0016】図2では、Forsman抗血清投与30分後における呼吸抵抗と投与量($\mu g/ml$)との関

4

係を示す。本発明の薬剤の ED_{50} は、 $0.5 \mu g/ml$ であるが、リン酸デキサメタゾンナトリウムのそれは、 $15 \mu g/ml$ であって、本発明の効果が著しいことが良く分かる。

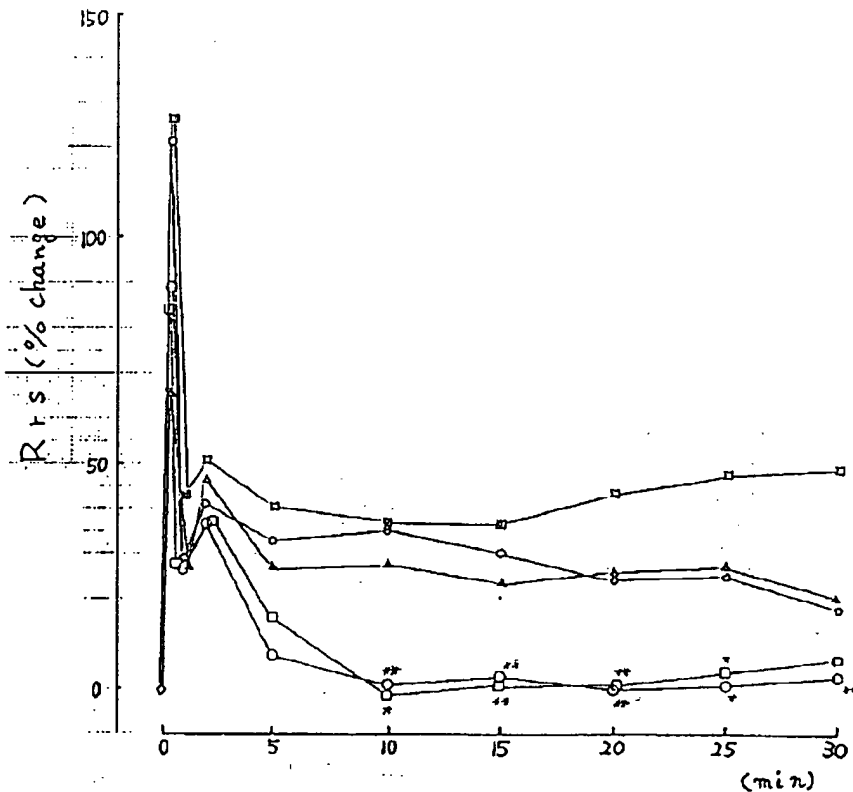
【0017】

【図面の簡単な説明】

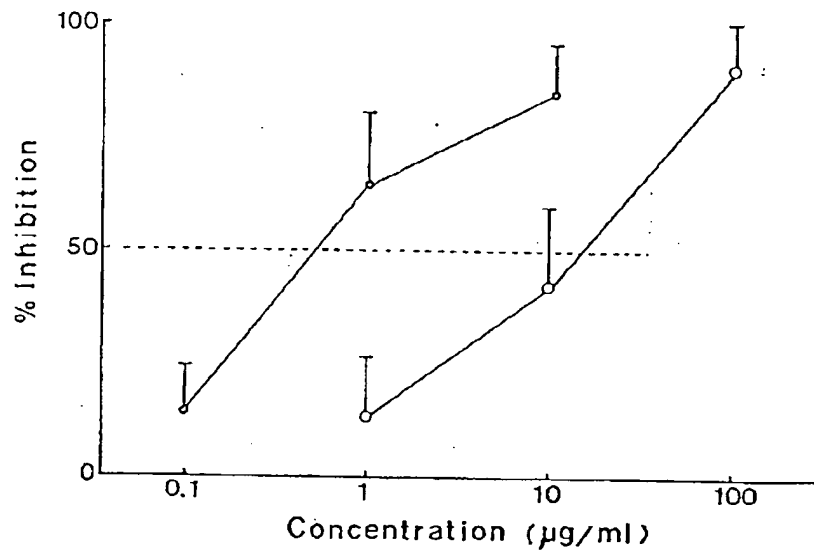
【図1】実施例2における本発明の薬剤及びリン酸デキサメタゾンナトリウムの呼吸抵抗と時間との関係を示す。図において、○は、対照群($n=5$)のそれを示し、□は、本発明の薬剤($0.001 mg/ml$)($n=5$)のそれを示し、○は、本発明の薬剤($0.01 mg/ml$)($n=5$)のそれを示し、△黒四角▽は、リン酸デキサメタゾンナトリウム($0.001 mg/ml$)($n=5$)のそれを示し、△は、リン酸デキサメタゾンナトリウム($0.01 mg/ml$)($n=6$)のそれを示す。

【図2】実施例2における本発明の薬剤及びリン酸デキサメタゾンナトリウムの呼吸抵抗と投与量との関係を示す。○は、本発明の薬剤のそれを示し、○は、リン酸デキサメタゾンナトリウムのそれを示す。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

A 6 1 K 31/57

識別記号

A C D

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

(72) 発明者 森澤 義富

神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地

旭硝子株式会社中央研究所内

(72) 発明者 星野 二郎

東京都東大和市立野三丁目1253番地生化学

工業株式会社東京研究所内